CORONAVÍRUS
COVID-19

Doxiciclina para prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19

Março/2021

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso de doxiciclina para prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso de doxiciclina para prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19.

2. DA ANÁLISE

Condição clínica

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecida como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, sendo a doença nomeada de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Ainda não há informações robustas sobre a história natural da doença, nem medidas de efetividade para manejo clínico dos casos de infecção pelo COVID-19, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória –entre 5% e 10% dos casos requerendo tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI) (2). Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária.

Revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (3). Os autores encontraram que em relação às manifestações clínicas, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as mais prevalentes. Em relação aos achados laboratoriais, diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (4). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome Respiratória Aguda

Grave – SRAG; 13,0% com lesão cardíaca aguda; 7,9 % com lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% com choque e 13,9% tiveram resultados fatais (3).

Uma vez que a pandemia de COVID-19 requer respostas urgentes, com tratamentos seguros e eficazes, o reaproveitamento de medicamentos já existentes para COVID-19 vem sendo incentivado devido às vantagens inerentes, como perfil de segurança já conhecido, posologia, efeitos esperados e gerenciamento de efeitos adversos e complicações já estabelecidos, além de um provável custo favorável para uso em grande escala.

Tecnologia

A doxiciclina (α-6-deoxi-5-oxitetraciclina) é um antibiótico sintético da tetraciclina de amplo espectro possuindo ampla faixa de atividade contra bactérias gram-positivas, gram-negativas aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, riquétsias, micoplasma, clamídias e alguns protozoários. O princípio ativo liga-se à subunidade ribossômica 30S, possivelmente à subunidade ribossômica 50S também, bloqueando assim a ligação do aminoacil-tRNA ao complexo mRNA-ribossomo, o que leva a uma inibição da síntese de proteínas (5). Em comparação com outras tetraciclinas, a doxiciclina é mais facilmente absorvida e tem meia-vida mais longa, sendo quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal e 90% ligam-se às proteínas plasmáticas. Todas as tetraciclinas formam complexos com íons metálicos nos alimentos. Como os complexos de doxiciclina são instáveis no conteúdo ácido do estômago, ela é absorvida no duodeno, em um estado livre (6). É metabolizada pelo fígado e excretados predominantemente pelo trato digestivo, com até 90% de uma dose administrada excretada nas fezes. A absorção oral das tetraciclinas é prejudicada pela ingestão concomitante de alimentos, antiácidos, leite e ferro (7).

A dose usual de doxiciclina em adultos é de 200 mg no primeiro dia de tratamento, seguidos de uma dose de manutenção de 100 mg/dia. Em caso de infecções mais graves, devem ser administradas doses diárias de 200 mg durante todo o tratamento. A doxiciclina pode causar reações alérgicas como: urticárias, exantemas, edema periorbitário e reações anafiláticas, também podem causar alterações na cor dos dentes em crianças, hipoplasia do esmalte dentário e crescimento ósseo anormal, principalmente se utilizadas durante a gestação. Os efeitos gastrintestinais mais comuns são: náuseas, vômitos e diarreia; cefaleia, incapacidade de concentração e, em raros casos, hipertensão intracraniana, também são relatados (8).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme Quadro 1.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) ou não, revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos observacionais. Foram excluídas revisões narrativas e cartas ao editor, artigos publicados em outra língua que não fosse inglês, espanhol ou português.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19)
Intervenção	doxiciclina
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*outcomes)*	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, base de dados da Organização mundial de Saúde - OMS (https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/) e na *iSearch Covid Portifolio* (https://icite.od.nih.gov/covid19/search/), uma plataforma do NIH (National Institute of Health) que inclui artigos no PubMed e preprints dos sites arXiv, bioRxiv, ChemRxiv, medRxiv, Research Square e SSRN, que ainda estão em fase de revisão para publicação. A busca foi realizada em 02 de março de 2021. As estratégias de busca estão descritas conforme o Quadro 2, abaixo.

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados	Incluídos
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid19' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov2 infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR '2019-ncov' OR 'sars-cov-2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2') AND ('doxycycline'/exp OR 'doxicycline' OR 'doxycycline calcium' OR 'doxycycline hydrate' OR 'doxycycline hydrochloride' OR 'doxycycline monohydrate' OR 'doxycydine monohydrate' OR 'vibramycin')	228	
Medline (via Pubmed)	("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "coronavirus disease 2019 virus"[All Fields] OR "2019 novel coronavirus"[All Fields] OR "sars cov 2 virus"[All Fields] OR "covid 19 virus"[All Fields] OR "wuhan coronavirus"[All Fields] OR "sars coronavirus 2"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid 19 virus infection"[All Fields] OR "2019 ncov infection"[All Fields] OR "2019 novel coronavirus disease"[All Fields] OR "2019	65	

	ncov disease"[All Fields] OR "covid19"[All Fields] OR "coronavirus disease 2019"[All Fields] OR "sars cov 2 infection"[All Fields] OR "covid 19 pandemic"[All Fields]) AND ("doxycycline"[All Fields] OR "doxycycline"[MeSH Terms] OR "doxycycline"[MeSH Terms] OR "doxycycline monohydrate"[All Fields] OR "vibramycin"[All Fields] OR "doxycycline hyclate"[All Fields])		
iSearch Covid-19 portfolio	(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR SARS-CoV-2 OR 2019 novel coronavirus disease OR coronavirus disease 2019 OR 2019-nCoV OR severe acute respiratory syndrome OR SARS virus) AND (doxycycline OR vibramycin)	346	
WHO (OMS)	Doxycycline OR tetracyclines	123	
Total		762	
Total de referências selecionadas			

Foram resgatadas 762 publicações nas buscas, sendo 235 delas duplicatas. Após a leitura de títulos e resumos foram selecionadas 19 referências para leitura completa. Estudos com menos de dez participantes foram excluídos, pois estes com amostras pequenas apresentam maior chance de viés de publicação (9). Ao final foram incluídos 10 estudos, sendo quatro ECR e um comparativo, três estudos de série de casos e três coortes, no entanto a maioria destes avaliaram a doxiciclina associada a outros medicamentos. Os resultados dos estudos selecionados estão apresentados abaixo.

Estudos comparativos sobre o tratamento de SARS-CoV-2 com doxiciclina

- **Purwati et al., 2021** (5)

Ensaio clínico randomizado realizado na Indonésia teve como objetivo avaliar a eficácia de combinações de tratamentos para COVID-19 leve a moderada. O estudo contou com 754 participantes que foram divididos em seis grupos de tratamento: grupo controle administrado com uma dose de 500 mg de azitromicina (n=119); grupo A recebeu uma dose de 200/50 mg de lopinavir/ritonavir e 500 mg de azitromicina (n=128); grupo B tratado com uma dose de 200/50 mg de lopinavir/ritonavir e 200 mg de doxiciclina (n=124); grupo C com 200 mg de hidroxicloroquina e 500 mg de azitromicina (n=123); grupo D recebeu uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir e 500 mg de azitromicina (n=131) e grupo E tratado com uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir e 200 mg de doxiciclina. A eficácia foi avaliada considerando diversos parâmetros, incluindo sinais clínicos e dados laboratoriais hematológicos, hemograma, D-dímero, nível de proteína C reativa (CRP), perfil de citocinas e ensaios de PCR qualitativos e quantitativos para a carga de vírus. Os níveis de citocinas no sangue, incluindo as interleucinas IL-6 e IL-10 e fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) também foram analisados nos dias 1 e 7.

Os resultados dos dados laboratoriais mostraram que os valores de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina sérica, nitrogênio da ureia no sangue (BUN), PCR e fragmento de degradação da fibrina (dímero D) foram relativamente iguais nos grupos Controle e A – E. Uma deterioração na taxa de dímero D ocorreu em todos os grupos pós-terapia. Não foi encontrada uma diferença significativa entre o grupo controle e os grupos de tratamento. Os dados indicaram que o valor de CRP do grupo controle e dos grupos de tratamento A – E variou de 1,0 a 2,0 no dia um e obteve uma diminuição significativa a um valor de <1,0 no dia sete devido à administração de medicamentos. Ressalta-se que tem havido uma correlação entre os níveis da proteína C e o agravamento da enfermidade.

Após sete dias de tratamento foram observadas uma melhora na taxa de IL-6 e IL-10 nos Grupos A – E com uma diferença significativa entre o grupo controle e os grupos de tratamentos combinados. A IL-10 desempenha um papel na prevenção da ocorrência de lesões nos tecidos. Após tratamento por sete dias, os resultados mostraram que o grupo controle teve um aumento nos níveis de TNF- α enquanto houve uma diminuição significativa nos grupos de tratamentos múltiplos com diferenças significativas.

A análise de RT-PCR no dia 7 mostrou que 31,1% dos indivíduos do grupo controle apresentaram resultado negativo enquanto nos grupos de tratamentos os resultados variaram de 93,0–98,3%. Além da análise qualitativa realizada, análises quantitativas do número de cópias do vírus foram apresentadas. Houve uma diminuição significativa neste nos dias um, três e sete em todos os grupos, exceto no grupo E, que recebeu lopinavir/ritonavir.

Em relação à segurança do tratamento, todos os grupos experimentaram eventos adversos. Oito pacientes do grupo A e C tiveram de dores de cabeça, taquicardia e prurido com duração de dois dias. Seis tiveram diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. No Grupo E, três pacientes relataram sentir desconforto, como um gosto amargo na boca, náusea e dor abdominal por um dia. Dois pacientes do Grupo C abandonaram o estudo devido a reações adversas graves de prolongado QT e falha no tratamento.

O estudo apresentou várias limitações como a distribuição desproporcional de pacientes com número maior com doença moderada nos grupos D e E. A maioria dos participantes de todos os grupos tinham doença leve, portanto os resultados não podem ser extrapolados para outra gravidade da doença, além disso, a população era jovem com mediana de 36 a 37 anos não representando o grupo de maior risco da doença. O estudo mostrou que as terapias combinadas podem acelerar o processo de conversão negativa de PCR em comparação ao grupo controle. Mais estudos devem ser conduzidos

para que possa amentar as certezas sobre a eficácia destes tratamentos. Não foi possível verificar qual seria um esquema ótimo de terapia entre as avaliadas.

- **Hashim, et al., 2020** (6)

O ECR foi realizado para avaliar a eficácia e segurança da combinação de ivermectina e doxiciclina no tratamento de pacientes com COVID-19 em diferentes estágios da doença. Foram incluídos 140 indivíduos, sendo 70 recebendo ivermectina com doxiciclina e tratamento padrão, e 70 apenas o tratamento padrão. O tratamento padrão consistiu na administração de acetaminofeno, vitamina C, zinco, vitamina D3, azitromicina, oxigenoterapia, dexametasona e ventilação mecânica, sendo estes três últimos listados utilizados apenas quando foi necessário. Foram utilizados três parâmetros para avaliar a progressão ou recuperação da doença: tempo para recuperação, porcentagem de pacientes que progridem para um estágio mais avançado da doença após pelo menos três dias de terapia e taxa de mortalidade entre pacientes leves a moderados, graves ou críticos.

O tempo de recuperação foi significativamente menor no grupo ivermectina-doxiciclina do que no grupo controle, com um tempo médio de recuperação de 10,61 ± 5,3 dias e 17,9 ± 6,8 dias, respectivamente (P <0,05). Ao analisar o tempo médio de recuperação em pacientes leves a moderados, graves ou críticos em cada grupo, foi demonstrado que houve uma diferença significativa entre os grupos analisados (p <0,01). A ivermectina-doxiciclina reduziu o tempo de recuperação em cerca de 7,32 dias em pacientes leves a moderados e 3,98 em pacientes graves.

Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa nas taxas de progressão da doença, ou piora do quadro clínico dos pacientes entre os dois grupos estudados. Para pacientes com COVID-19 grave, 1/11 (9%) no grupo ivermectina-doxiciclina e 7/22 (31,81%) no grupo controle progrediram para um estágio mais avançado da doença (casos críticos). A taxa de mortalidade também não mostrou diferença estatística entre os grupos. Em pacientes críticos a combinação de tratamento não evitou mortes.

Apesar do resultado promissor são necessários mais estudos com uma população maior para verificar as diferenças no tempo de recuperação. Não foi apresentado as características basais e distribuição de gravidade de cada grupo de tratamento. O benefício encontrado com a combinação de tratamento não podem ser dissociados dos efeitos do tratamento padrão, que incluiu analgésico, vitaminas, zinco, antibiótico e corticosteroide. Ressalta-se aqui que este estudo está em fase de pré-impressão, ou seja, até a presente data não foi revisado por pares, portanto, não deve ser usado para orientar a prática clínica por não ser possível confirmar sua qualidade metodológica.

- **Chowdhury, et al., 2020** (10)

Chowdhury e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança comparativa das associações ivermectina + doxiciclina (grupo A; n = 60) e hidroxicloroquina + azitromicina (Grupo B; n = 56). Os desfechos avaliados foram PCR negativo e resolução dos sintomas clínicos. Do total, 91 (78,45%) eram sintomáticos e 25 (21,55%) eram pacientes assintomáticos com história de contato.

A taxa de recuperação de PCR negativo foi de 100% (60/60) no grupo A e de 96,36% (54/56) no grupo B. A duração média da recuperação para PCR negativo foi de 8,93 e 9,33 dias nos grupos A e B, respectivamente, sem diferença significativa entre eles ($p = 0,23$). Também não houve diferença significativa entre os grupos no tempo médio para que o PCR desse negativo.

No grupo A 63,3% dos pacientes não apresentaram novas queixas além dos sintomas iniciais. A duração média da recuperação sintomática foi de 5,93 dias no grupo A e 6,99 dias no B ($p = 0,071$). Os efeitos adversos do medicamento ou da progressão da doença COVID-19 incluíram letargia (23,3%), náusea (18,3%) e vertigem (11,66%). Já no grupo B 53,57% dos pacientes não apresentavam novos sintomas. Os relacionados a eventos adversos e progressão da doença foram: visão turva leve e cefaleia (23,21%); letargia e tontura aumentadas (39,2%); palpitações leves (17,85%) e náuseas e vômitos (16,07%). O grupo tratado com ivermectina + doxiciclina teve melhor adesão dos pacientes e menos efeitos adversos que o grupo hidroxicloroquina + azitromicina, 31,67% e 46,42%, respectivamente.

O estudo tem limitações consideráveis como tamanho amostral pequeno, seleção de caso, e, segundo relato dos autores o resultado pode ser enviesado por fatores adicionais como gravidade da doença, falta de cooperação de alguns participantes e comorbidade desconhecida. Tanto os avaliadores quanto os pacientes tinham ciência das medicações que estavam tomando o que pode ocasionar um viés por ausência de cegamento nos resultados, principalmente em desfechos subjetivos como sintomas.

Em conclusão, apesar da combinação de ivermectina + doxiciclina parecer ter uma tendência de superioridade em relação à hidroxicloroquina + azitromicina, no entanto os resultados não apresentaram significância estatística.

- **Sayed, et al., 2020** (9)

Um estudo randomizado, aberto, de intervenção avaliou 80 pacientes com COVID-19 leve e moderada. Os pacientes foram tratados com azitromicina ou doxiciclina e em caso de diarreia

acrescentava a nitazoxanida. Para avaliação da eficácia do tratamento os pacientes foram divididos em quatro grupos: grupo 1: pacientes tratados com azitromicina (n = 20); grupo 2: pacientes tratados com doxiciclina (n = 20); grupo 3: pacientes tratados com uma combinação de nitazoxanida e doxiciclina (n = 20); e grupo 4: pacientes tratados com uma combinação de nitazoxanida e azitromicina (n = 20).

A melhora sintomática da COVID-19 leve e moderada foi observada no quinto dia após o início do tratamento no grupo 3 e no grupo 4. Os pacientes do grupo 2 que receberam apenas doxiciclina, essa melhora foi observada no sétimo dia após o início do tratamento. Já o grupo 1 não apresentou melhoras nesse período. Nenhum dos pacientes necessitou de internação em terapia intensiva e nenhuma morte foi relatada.

A principal limitação deste estudo é o número amostral extremamente pequeno em cada grupo avaliado. Tanto os avaliadores quanto os pacientes tinham ciência das medicações que estavam tomando o que pode ocasionar um viés por ausência de cegamento nos resultados. O estudo não apresentou qualquer informação numérica para que seja possível verificar as características basais dos pacientes nem o percentual ou número de pacientes com melhora sintomática. Nenhuma análise estatística foi realizada para o desfecho.

O estudo parece ter sido desenhado apenas para a análise computacional, onde os autores compararam os três medicamentos aos alvos proteicos relacionados a COVID-19 atualmente disponíveis (virais e não virais).

- **Husain e Shaheen, 2020** (8)

Um estudo retrospectivo comparou a eficácia da doxiciclina, prednisolona e mometasona com placebo e treino olfativo no tratamento de anosmia/hiposmia relacionada a COVID-19 em 64 pacientes (32 em cada grupo). Os resultados mostraram que, de 32 pacientes, 27 se recuperaram completamente destes sintomas após dois dias de tratamento com doxiciclina, prednisolona e spray nasal de mometasona. Quatro pacientes tiveram resolução parcial da anosmia e quase resolução completa após 5-7 dias de tratamento. No grupo controle, 19 pacientes tiveram recuperação quase completa e os 13 não se recuperaram após 10 dias de tratamento.

O tratamento avaliado parece melhorar os sintomas respiratórios e a anosmia, no entanto o estudo inclui um número muito pequeno de pacientes sendo necessários mais estudos seguindo o protocolo de tratamento semelhante para confirmação e estimativa do real benefício destas

associações nestes sintomas. Este estudo está em fase de pré-impressão, ou seja, até a presente data não foi revisado por pares, portanto, não deve ser usado para orientar a prática clínica por não ser possível confirmar sua qualidade metodológica.

Avaliação do risco de viés

A maioria dos ensaios clínicos incluídos apresentaram de incerto a alto risco de viés. Risco de viés devido a randomização simples passível de identificação dos pacientes foi alto em três estudos. O estudo de Sayed, et al., 2020 (9) claramente não foi projetado para ser um ensaio clínico de avaliação de eficácia de tratamento pois não apresentou dados de randomização, dados de características basais dos pacientes, nem análise estatística para o desfecho melhora sintomática, portanto o estudo apresentou em todos os domínios alto risco de viés. Para alguns desfechos as medidas de como os resultados foram mensurados apresentaram risco alto de viés (Figura 1).

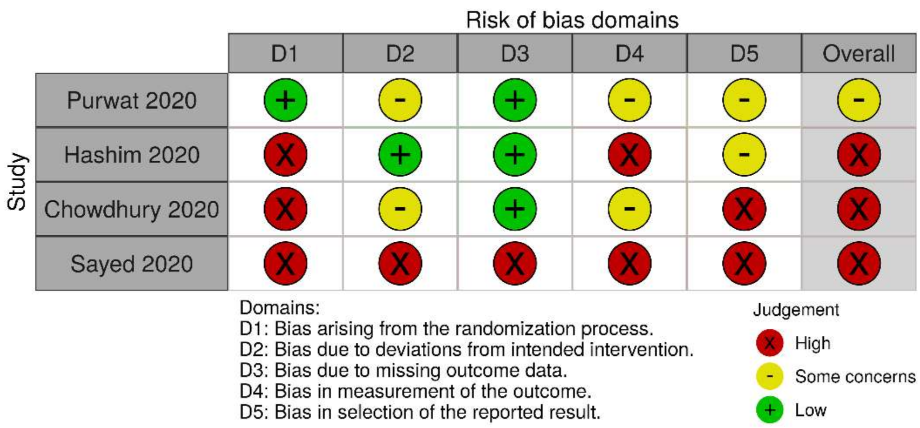


Figura 1. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (RoB 2)

Série de casos sobre o tratamento de SARS-CoV-2 com doxiciclina

Alam, et al., 2020 (11)

Série de casos avaliou os resultados clínicos de 89 pacientes com COVID-19 de alto risco, residentes em instituições de longa permanência que desenvolveram um início súbito de febre, tosse, falta de ar e hipóxia. Esses pacientes foram tratados com doxiciclina 100 mg via oral ou intravenosa e tratamento padrão regular durante sete dias. Do total de pacientes, (n = 76) apresentaram recuperação clínica, 11% (n = 10) morreram e 3% (n = 3) foram transferidos para hospitais devido à

piora clínica. Após o início do tratamento, a febre e a falta de ar resolveram em uma média de 3,7 dias (média 3,7 dias, Coeff = -0,96, p = 0,0001) e 4,2 dias, respectivamente. A saturação de oxigênio/oximetria de pulso média antes e depois do tratamento foi de 84% e 95%, respectivamente (84,7 ± 7% vs. 95 ± 2,6%, p = 0,0001). Apesar dos benefícios, ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar o efeito do tratamento em infecções moderadas a graves por COVID-19.

Ahmad, et al., 2020

Conforme estudo anterior apresentado, Ahmad e colaboradores também avaliaram 54 pacientes de alto risco em instituições de longa permanência com COVID-19. Os pacientes foram tratados com uma combinação de hidroxicloroquina com doxiciclina. Do total de pacientes, 85% (n = 46) apresentaram recuperação clínica, definida pela resolução da febre, tosse e falta de ar, ou um retorno ao nível de ventilação basal. Apenas seis pacientes apresentaram melhora nas radiografias de tórax. Três pacientes morreram e seis foram transferidos para hospitais devido à piora clínica. Estes dados ainda não foram avaliados por pares em revistas científicas.

Meybody, et al., 2021 (12)

O estudo de Meybody, et al., 2021 teve como objetivo avaliar o uso da doxiciclina não associada a outros medicamentos experimentais para COVID-19. Um estudo descritivo e prospectivo foi realizado em 21 pacientes internados e ambulatoriais com diagnóstico positivo para a doença.

Dos 21 casos, 9 pacientes estavam internados e 12 eram ambulatoriais. Apenas 2 pacientes precisaram ser internados em UTI e nenhum óbito ocorreu. A tosse e dispneia melhoraram em comparação com a linha de base e esta melhora foi significativa nos dias 7 e 14 (ambas p <0,05). A temperatura corporal melhorou significativamente a partir do dia 3, mas essa mudança foi maior nos pacientes internados. A saturação de O2 dos pacientes internados melhorou significativamente no dia 14 em comparação com o valor basal (p <0,012). Os autores relatam que estes são resultados preliminares e os completos serão publicados em outro artigo.

Esse estudo possuem grandes limitações por se tratar de série de casos é não ter população de controle.

Coortes que avaliaram o tratamento de SARS-CoV-2 com doxiciclina

Huq., et al., 2020 (13)

Estudo prospectivo observacional de 32 pacientes com COVID-19 avaliou a eficácia da associação de hidroxicloroquina com doxiciclina. Todos os pacientes receberam terapia padrão que incluíam medicamentos antipiréticos para controlar a febre, analgésicos para aliviar a dor, oxigênio para controlar a dificuldade respiratória e solução salina para hidratação.

Todos os pacientes receberam alta com melhora dos sintomas e negativos para COVID-19. O tempo médio de internação foi de 13,9 dias. Os sinais vitais (pulso, pressão arterial), bem como os níveis de eletrólitos e hemogramas estavam normais no momento da alta. Nenhuma morte foi registrada nesta coorte no período do estudo.

A principal limitação do estudo é o pequeno tamanho da amostra de apenas 32 pacientes e não ter um grupo controle.

Cag, et al., 2020 (14)

Uma coorte oriunda de um pronto-socorro de Istambul avaliou a evolução clínica de 475 pacientes adultos com COVID-19. O estudo utilizou o seguinte protocolo de tratamento: para tratamento dos casos leves (n = 314) os pacientes fizeram uso de hidroxicloroquina com doxiciclina por 3 dias e para casos graves (n = 161) os pacientes utilizaram lopinavir mais doxiciclina por 5 dias e favipiravir no tratamento de resgate.

A taxa geral de letalidade foi de 4,2% (20/475). Dos 161 hospitalizados, 31 necessitaram de suporte na UTI e 20 faleceram. Apenas 12,7% (19/149) necessitaram de suporte na UTI com tratamento com lopinavir, dois pacientes morreram repentinamente e 128 pacientes se recuperaram.

Esses estudos possuem grandes limitações por se tratar de uma coorte sem população de controle. Além disso o objetivo principal do estudo foi apresentar um algoritmo de tratamento que para gerenciar pacientes COVID-19 internados no hospital em questão.

3. CONCLUSÕES

Foram encontrados quatro ensaios clínicos que avaliaram a doxiciclina, no entanto esta foi associada a vários medicamentos. Um dos ensaios tinha qualidade insatisfatória devido ao alto viés em vários domínios avaliados. A doxiciclina foi avaliada em associação com grupo lopinavir/ritonavir, ivermectina, hidroxicloroquina, nitazoxanida, prednisolona, mometasona, além do tratamento padrão que diferia entre os estudos. As associações de outros medicamentos não diferiram em resultados clínicos das que incluíram em seu curso de tratamento a doxiciclina. Diante disso, não há evidências

suficientes para determinar qual o melhor regime terapêutico para tratamento de COVID-19 e também, é possível que os benefícios também estejam associados à terapia padrão.

Ressaltamos aqui que não há evidências dos benefícios e segurança da doxiciclina em pacientes idosos.

PRINCIPLE é um estudo clínico nacional da Universidade de Oxford para encontrar tratamentos para COVID-19. Recentemente foi publicado a análise da azitromicina com resultados conclusivos que seu uso não reduz o tempo de recuperação ou o risco de hospitalização para pessoas com suspeita de COVID-19 (15). A doxiciclina também está sendo avaliada por este ensaio, no entanto os dados ainda não estão publicados. Em um comunicado à imprensa os autores apresentaram que o estudo incluiu um total de 798 participantes que foram randomizados para tratamento com doxiciclina 200 mg no 1º dia seguido de 100 mg durante 6 dias nos primeiros 14 dias do início dos sintomas, comparando estes resultados com o grupo de 994 participantes tratados com cuidado padrão. De acordo com as informações, à randomização no braço doxiciclina foi interrompida devido à pequena probabilidade (0,044) de um benefício significativo em comparação com o tratamento padrão. O comunicado ainda apresenta que o benefício clínico para tempo de recuperação e taxa de hospitalização (benefício inferior a 2%) são pequenos para a doxiciclina (16). O estudo PRINCIPLE mostra que a doxiciclina não é eficaz como tratamento de pessoas com suspeita de COVID-19 na ausência de pneumonia bacteriana.

Por fim, são necessários estudos com maior qualidade e rigor metodológicos e cautela ao interpretar o compilado de evidências atualmente disponíveis na literatura científica .

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the one health approach in the context of COVID-19: A look into the ecology of this emerging disease. Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020;8(3):234–7.
2. Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar D e de UC-G de UFN do SÚ de S. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. 2020. p. 32. Available from: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf NS -
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A

systematic review and meta-analysis. Vol. 34, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020. p. 101623.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science Translational Medicine [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2021 Mar 14];9(396). Available from: http://stm.sciencemag.org/
5. Purwati, Budiono, Rachman BE, Yulistiani, Miatmoko A, Nasronudin, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of a Drug Combination of Lopinavir/Ritonavir-Azithromycin, Lopinavir/Ritonavir-Doxycycline, and Azithromycin-Hydroxychloroquine for Patients Diagnosed with Mild to Moderate COVID-19 Infections. Biochemistry Research International [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2021 Mar 8];2021:1–12. Available from: /pmc/articles/PMC7881739/
6. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Mar 8]. p. 2020.10.26.20219345. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345
7. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. 2020 Jul 14 [cited 2021 Mar 8]; Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1
8. Husain P, Khalil Ahmed S. Role of doxycycline, oral steroids, and nasal steroid in treatment of anosmia due to COVID-19 with the new insights into the doxycycline activity. 2020 Nov 17 [cited 2021 Mar 8]; Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-107710/v1
9. Sayed AM, Khalaf AM, Abdelrahim MEA, Elgendy MO. Repurposing of some anti-infective drugs for COVID-19 treatment: A surveillance study supported by an in silico investigation. International Journal of Clinical Practice [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 9];00:13877. Available from: /pmc/articles/PMC7883047/
10. chowdhury abu taiub mohammed mohiuddin. A Comparative Study on Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin Therapy on COVID-19 Patients. Eurasian Journal of Medicine and Oncology [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]; Available from: https://ejmo.org/10.14744/ejmo.2021.16263/
11. Alam MM, Mahmud S, Rahman MM, Simpson J, Aggarwal S, Ahmed Z. Clinical Outcomes of Early Treatment With Doxycycline for 89 High-Risk COVID-19 Patients in Long-Term Care Facilities in New York. Cureus [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2021 Mar 21];12(8). Available from: /pmc/articles/PMC7419149/
12. Meybody ZA, Owlia MB, Owlia S, Mousavinasab SR. Ecacy of Doxycycline in treating COVID-19 Positive Patients: A Case Series. 2021 Jan 21 [cited 2021 Mar 8]; Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-141875/v2
13. al Mahtab M, Akbar SM, Huq AF, Rahman MF, Islam MA, Iqbal SA, et al. Real-life Management Strategy of COVID-19 Patients in Bangladesh with No Death: An Observational and Cohort Study. Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Mar 9];10(1):31–5. Available from: /pmc/articles/PMC7376598/
14. Cag Y, Icten S, Isik-Goren B, Baysal NB, Bektas B, Selvi E, et al. A novel approach to managing COVID-19 patients; results of lopinavir plus doxycycline cohort. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Mar 9];40(2):407–11. Available from: https://doi.org/10.1007/s10096-020-04016-1

15. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet [Internet]. 2021 Mar 20 [cited 2021 Mar 21];397(10279):1063–74. Available from: www.principletrial.org
16. Azithromycin and doxycycline are not generally effective against COVID-19 in patients treated at home, shows PRINCIPLE trial — PRINCIPLE Trial [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.principletrial.org/news/azithromycin-and-doxycycline-are-not-generally-effective-treatments-for-covid-19-shows-principle-trial